

Année 1955

N°

1051

T H E S E

pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

-o-o-

p a r

DUNOYER, Paul

Né le 27 Mars 1929 à Paris 12ème

Présentée et soutenue publiquement le :

-:-:-:-:-

T i t r e

ACTION DE LA CORTISONE

SUR L'HYPERSENSIBILITE PULMONAIRE DE L'ASTHMATIQUE.

-o-

Président

Monsieur le Professeur BARIETY

Editions A.G.E.M.P.

Nom du candidat : D U N O Y E R

Prénom : Paul

Date de la soutenance :

N° d'ordre :

1

DUNOYER, Paul
Action de la cortisone
sur l'hypersensibilité
pulmonaire de l'asth-
matique.
PARIS Dact. In 4° 64p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

2

DUNOYER, Paul
Action de la cortisone
sur l'hypersensibilité
pulmonaire de l'asth-
matique.
PARIS Dact. In 4° 64p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

3

DUNOYER, Paul
Action de la cortisone
sur l'hypersensibilité
pulmonaire de l'asth-
matique.
PARIS Dact. In 4° 64 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

4

DUNOYER, Paul.
Action de la cortisone
sur l'hypersensibilité
pulmonaire de l'asth-
matique.
PARIS Dact. In 4° 64 p.
Thèse Méd. Paris 1955
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1955

Année 1955

N° _____

T H E S E
pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

-O-O-

p a r

D U N O Y E R , P a u l

Né le 27 Mars 1929 à Paris 12ème

Présentée et soutenue publiquement le :

~::~:-::~:-::~:-::~:-

T i t r e

ACTION DE LA CORTISONE
SUR L'HYPERSENSIBILITE PULMONAIRE DE L'ASTHMATIQUE.

-O-

Président

Monsieur le Professeur BARIETY

Editions A.G.E.M.P.

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MR. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHIVASSU, CHIRAZ
CLERC, DELRET, GOUGEROT, (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE,
LETHIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULLER,
OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
(membre de l'Institut)

ASSEESSEUR..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomic Pathologique.....	DELARUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports...	CHAULLET-BEHE (F.)
Biologie Médicale.....	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN (R.)
Carcinologie.....	CERLING (C.)
Chimie médicale	N....
(Hôtel-Dieu.....	BROCQ (P.)
Cliniques (Broussais.....	DE GAUDART-D'AILLAINES (F.)
Chirurgicales (Salpêtrière.....	MONDOR (H.)
(Cochin.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT (E.)
Clinique de Chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de Puériculture.....	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentale et de l'encéphale.....	DELAY (J)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (P)
(Hôtel-Dieu	BENARD (H)
Cliniques (Bichat.....	LAROCHE (G)
Médicales (Cochin.....	MORHAU (R)
(Broussais.....	DE GENNES (L)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	JUSTIN-BESANCON (I)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR-VALLERY-RADOT (L)
Clinique Médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition.....	BOULIN (L)

Clinique	{ Tarnier.....	LANTUEJOUL (P)
obstétricales	{ Guédeclocque.....	LEVY-SOLAL (E)
	{ Fort-Royal.....	LACOMME (M)
Clinique ophtalmologique.....		VELTER (E)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....		AUBIN (A)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....		RICHET (C)
Clinique psychiatrique infantile.....		HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale.....		COSTE (F)
Clinique stomatologique.....		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale.....		LEMAIRE (A)
Clinique urologique.....		FEY (B)
Embryologie.....		GIROUD (A)
Génétique		LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....		MOUQUIN (M)
Histologie.....		CHAMPY (C)
Hygiène et Clinique de première enfance.....		CATHALA (J)
Hygiène et Médecine préventive.....		JOANNON (G)
Médecine du travail.....		DESOILLE (H)
Médecine Légale.....		PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....		GAILLARD (H)
Pathologie chirurgicale.....		MENEGAUX (G)
Pathologie exotique		LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE
Pathologie Humorale et immunologique expérimentale (Chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale.....		BARIETY (M)
Pathologie et thérapeutique générales.....		GARCIN (J)
Pédiatrie sociale.....		MARIE (J)
Pharmacologie et matière médicale.....		HAZARD (R)
Physico-Chimie médicale (Chaire à titre personnel)		DOGNON (A)
Physiologie.....		BINET (L)
Physique médicale.....		STROHL (A)
Radiologie médicale		DESCREZ (H)
Technique chirurgicale.....		MOULONGUET (P)
Thérapeutique.....		TURPIN (R)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	(DEBEYRE J
Anatomic Pathologique.....	(DELMAS A Pr.s.ch.
	(N...
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Mlle P. Pr.s.ch.
	(BUSSE F
Bactériologie	(GOUYGOU C
	(PASQUELLE R
Biologie Médicale.....	(NEVOT A
Chimie Médicale.....	BOURLIERE F
	(ETTORI J Pr.s.ch.
	(JAYLE M.F. Pr.s.Ch.
Dermato-Syphiligraphie.....	(SCHAPIRA G
Histologie.....	DUPERRAT F
	BULLIARD H Pr.s.ch.
	(COUJARD R
	(N...

Hydrologie.....	DEERAY C
Hygiène.....	BOYER J (DEPARIS M)
Médecine Légale et du Travail.....	DEROBERT L (GAULTIER M) (HADENGUL A)
Neuro-Chirurgie.....	DAVID M
Neurologie	SEZE (S. de)
Obstétrique.....	GRASSET J (LEPAGE F) (MAYER M) (MERCIER E) (MORIN E) (RAVINA J) (VARANCOT J)
Ophtalmologie.....	OFFRET G (DESVIGNES P)
Orthopédie.....	
Oto-Rhino-Laryngologie.....	HALPHEN E Pr.s.ch (AUBRY M) (MADURO R)
Parasitologie.....	BRUMPT L (CHABAUD A)
Pathologie chirurgicale.....	ABOULKER F (BAUMANN J) (GOSSET J) (HUGUIER J) (LAURENCE G) (LEGER L) (LORTAT-JACOB J) (OLIVIER Cl) (PADOVANI P) (PCILLEUX M) (ROUX M) (RUDLER (J.C.)) (VERNE (J.M.))
Pathologie expérimentale.....	N...
Pathologie Médicale.....	BERNARD J (BOUDIN G) (CASTAIGNE P) (COMTE M) (DECOURT J) (DOMART A) (DREYFUS Gilbert) (FAUVERT R) (HAMBURGER J) (KOURILSKY R) (LAMOTTE M) (LAROCHÉ C) (MILLIEZ P) (PEQUIGNOT H) (PERRAULT M) (RAMBERT P) (THIEFFRY St) (TURIAT J)
Pédiatrie	JOSEPH R (LAPLANE R) (N.....)

Pharmacologie.....	LEVY Mlle J. Pr.s.ch. (CHEYMOL J.H. Pr.s.ch
Physiologie.....	BARGETON D. Pr.s. ch. (PARROT J.L.
Physique Médicale.....	DJOURNO A. Pr.s. ch. (GOUGEROT L
Pneumo-phtisiologie.....	KREIS B
Psychiatrie.....	BARUK H
Psychiatrie infantile.....	MICHAUX L
Stomatologie.....	CERNEA (CHAPUT Mme A
Thérapeutique.....	PERRAULT (chargé de l'enseignement
Urologie.....	KUSS R

III - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le service des Examens.

MM. TRINDEAU (A) (Obstétrique), CATELLIER (J) (Clinique Chirurgicale),
LE LORIER V (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Clinique Chirurgicale.....	AMELINE A PATEL J SICARD A
Clinique Médicale.....	BROUET G CACHERA R HAGUENEAU M Pr.s.c MARCHAL G SOULIE E
Clinique Obstétricale.....	ECALLE G
Clinique Ophtalmologique.....	RENARD G
Clinique Urologique.....	COUVELAIRE R

Secrétaire Général de la Faculté.....	MOREL J
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL G

Conservateur, chargé de la direction.....	Docteur HAHN A
Conservateur.....	Mlle GOICHON
Bibliothécaires.....	Mlles DUMAÏTRE P, LE NOIR G, LETIN F, QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 Déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

--
A mon Père,
A ma Mère,
A ma Femme, --
A mes beaux Parents,
A toute ma Famille,
A tous mes Amis,

En témoignage de mon affection.

A Monsieur le Professeur BARIETY

Officier de la Légion d'Honneur,
Médaille Militaire,
Croix de Guerre,
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine ,
Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a fait le grand Honneur
d'accepter la Présidence de cette
thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur R. TIFFENEAU

Chef de Travaux à la Faculté de Médecine
de Paris.

Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse et nous a con-
seillé dans sa rédaction.

En témoignage respectueux de notre
gratitude pour la bienveillance
qu'il nous a toujours prodiguée.

A tous nos Maîtres dans les Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur BENARD,

Monsieur le Professeur LELONG,

Monsieur le Professeur SICARD,

Monsieur le Professeur DUPERRAT,

Monsieur le Docteur JANET,

Monsieur le Docteur ALBEAUX-FERNET,

Monsieur le Docteur LALLEMANT.

ACTION DE LA CORTISONE

SUR L'HYPERSENSIBILITE PULMONAIRE DE L'ASTHMATIQUE

INTRODUCTION

L'hypersensibilité du poumon à divers agents pharmacodynamiques (histamine parasymphicomimétiques, acétylcholine en particulier) constitue la plus importante perturbation fonctionnelle pulmonaire observée chez l'asthmatique.

La cortisone produisant une amélioration fréquente et souvent très franche de l'état d'asthme, il était nécessaire de préciser si cette action hormonale a pour effet de diminuer l'hypersensibilité pulmonaire.

C'est à apporter cette précision et à en tirer diverses déductions qu'est consacrée la présente étude .

Parmi les divers agents pharmacodynamiques (cholinergiques, histamine) susceptibles d'être utilisés pour l'étude de l'hypersensibilité pulmonaire de l'asthmatique, c'est l'acétylcholine que nous avons choisie car elle offre le plus d'avantages techniques. Tant en raison de sa labilité que de la puissante activité des actions antagonistes que l'on peut lui opposer l'acétylcholine, administrée par la voie aérienne sous forme d'aérosols, non seulement produit des effets ventilatoires parfaitement gouvernables mais encore n'exerce aucune action générale inopportune du fait qu'elle est détruite avant d'atteindre la circulation générale.

Notre travail comprend les deux parties suivantes :

- 1°) exposé de nos connaissances sur l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire de l'asthmatique,
- 2°) exposé de nos connaissances sur l'action de la cortisone dans l'asthme. Etude de l'action de la cortisone sur l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire.

PREMIERE PARTIE

EXPOSE DE NOS CONNAISSANCES SUR L'HYPERSENSIBILITE
ACETYLCHOLINIQUE PULMONAIRE CHEZ L'ASTHMATIQUE

Dans ce chapitre seront successivement exposés :

- 1°) les caractères de l'action ventilatoire de l'acétylcholine,
- 2°) les bases pharmacodynamiques de cette action,
- 3°) Les méthodes de mesure de cette sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine,
- 4°) les caractères de l'hypersensibilité pulmonaire à l'acétylcholine,
- 5°) les causes et le mécanisme de l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire.

PREMIER CHAPITRE

CARACTERES DE L'ACTION VENTILATOIRE DE L'ACÉTYLCHOLINE

Lorsque l'acétylcholine est administrée par la voie aérienne, sous forme d'aérosol, elle produit un effet ventilatoire dont la manifestation la plus expressive est une modification du cycle ventilatoire maximum enregistré sur un cylindre à rotation rapide.

Ce cycle devient moins ample : il en résulte une diminution des critères spirographiques classiques de la ventilation pulmonaire (capacité vitale = C.V. Capacité pulmonaire utilisable à l'effort = C.P.U.E.)

DEUXIEME CHAPITRE

LES BASES PHARMACODYNAMIQUES DE L'ACTION VENTILATOIRE DE L'ACETYLCHOLINE

Le fonctionnement autonome du poumon est régi par la double commande nerveuse cholinergique et adrénergique.

L'acétylcholine et l'adrénaline assurent la jonction fonctionnelle entre les neurones moteurs (stimulants ou inhibiteurs) et leurs effecteurs.

Les effecteurs pulmonaires comprennent essentiellement les muscles lisses des bronches, ceux des vaisseaux pulmonaires ainsi que les glandes muqueuses et séreuses.

ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES PULMONAIRES DE L'ACETYLCHOLINE :

Elles sont de trois ordres :

1°) Action sur les effecteurs pulmonaires :

Elle est tantôt stimulante (muscles bronchiques) tantôt inhibitrice (muscles vasculaires).

C'est une action physiologique fondamentale de l'acétylcholine. Engendrée à la terminaison du neurone cholinergique par l'influx nerveux centrifuge, l'acétylcholine agit directement sur l'effecteur. L'action sur les effecteurs est parfois appelée : l'"action muscarinique" de l'acétylcholine.

Elle est électivement inhibée par l'atropine.

2°) Action excito-ganglionnaire :

L'acétylcholine excite les neurones postganglionnaires au niveau des ganglions.

L'action excito-ganglionnaire est parfois appelée "action nicotinique" de l'acétylcholine.

Elle diffère foncièrement de la précédente, car elle porte sur une cellule nerveuse (neurone post-ganglionnaire) tandis que l'action muscarinique porte sur une cellule musculaire ou glandulaire.

Elle n'est d'ailleurs pas inhibée par l'atropine, mais par un groupe de substances (ganglioplégiques), dont les représentants les plus actifs sont les penta- et hexaméthoniums.

3°) Action excito-sensitive tussigène :

Amenée au contact de l'épithélium pulmonaire, l'acétylcholine a la propriété d'en exciter les terminaisons sensibles : picotements et toux peuvent en résulter.

Contrairement aux deux précédentes actions, celle-ci n'est nullement physiologique ; l'acétylcholine ne joue aucun rôle dans le mécanisme de la toux pathologique.

En outre, cette action est de connaissance toute récente. Elle semble d'ailleurs s'intégrer dans le cadre des actions excito-sensitives de l'acétylcholine.

Comme dans le cas de l'action excito-ganglionnaire, l'action excito-sensitive tussigène porte sur une cellule nerveuse ; On rapprochera de cette remarque le fait que l'action excito-sensitive tussigène est, comme l'action excito-ganglionnaire, inhibée par les penta et les hexaméthoniums.

Lorsque l'acétylcholine est administrée par la voie aérienne sous forme d'aérosols, elle produit un effet ventilatoire qui s'exprime par une gêne au transit broncho-alvéolaire de l'air, (diminution des débits inspiratoires et expiratoire maximums ; diminution du volume expiratoire maximum seconde ou capacité pulmonaire utilisable à l'effort) et par une évacuation alvéolaire incomplète, d'où rétention gazeuse alvéolaire (accroissement de la capacité pulmonaire minimum ou air résiduel ; diminution concomitante du volume ventilatoire maximum ou capacité vitale).

La seconde se traduit par une réaction de toux.

L'acétylcholine peut donc exciter simultanément la motricité et la sensibilité pulmonaires; en outre, des antagonistes électifs (atropine pour la première, méthoniums pour la seconde) peuvent dissocier ces deux actions .

Mais l'effet ventilatoire de l'acétylcholine ne peut se produire que si les effecteurs pulmonaires sont hyperexcitables.

C'est cette hyperexcitabilité qui est constante et souvent considérable chez l'asthmatique, que nous nous proposons d'étudier.

TROISIEME CHAPITRE

LES METHODES DE MESURE DE LA SENSIBILITE PULMONAIRE A L'ACETYLCHOLINE .

L'hypersensibilité acétylcholine des effecteurs pulmonaires se traduit par un abaissement de leur seuil d'excitabilité.

Celui-ci s'exprime par la plus petite dose d'acétylcholine dite "dose liminaire" capable de produire un effet ventilatoire tangible.

Administration de l'acétylcholine :

L'aérosol inhalé provient de la dispersion d'une solution aqueuse de chlorure d'acétylcholine. Le générateur d'aérosol est mû par une source d'air comprimé utilisé à la pression de service de 800 g. Dans ces conditions, le générateur a un débit gazeux de 20 l/min. et un débit liquide de 0,2 ml/min. Un l. d'aérosol renferme 0,01 ml. de solution dispersée lorsque la solution d'acétylcholine pulvérisée est à 1%. Un l. d'aérosol renferme 100 micg. d'acétylcholine.

On peut ainsi faire varier à volonté, tant le volume d'aérosol inhalé que la concentration de la solution dispersée de façon à administrer des doses d'acétylcholine variant de quelques micg. jusqu'à plusieurs milliers de micg.

Pour mesurer le volume d'aérosol administré, celui-ci est introduit dans un spiromètre d'une contenance de 15 l. d'où il est inhalé par le sujet examiné ; un dispositif de soupapes inspiratoire et expiratoire rejette l'air expiré hors du circuit tandis que l'air inspiré (aérosol) provient obligatoirement du spiromètre.

Le plus souvent on double la dose d'acétylcholine inhalée à chaque essai successif. Nous avons

choisi ce mode de progression car les écarts qui séparent deux doses successives sont faibles dans les premiers essais (25, 50, 100 micg. par exemple) destinés à dépister des sujets très sensibles ; ils s'accroissent (200 à 1.000 micg.) lors des essais suivants qui permettent de détecter des sujets moins sensibles. Ils deviennent très élevés (1.000 à 20.000 micg.) pour mettre en évidence des états pathologiques aux confins de la normale.

De nombreuses variantes peuvent évidemment être apportées à cette progression. La dose initiale peut être très réduite (5 micg. par exemple) ou franchement plus élevée (200 micg.) selon que l'on soupçonne une plus ou moins grande sensibilité. En outre, les écarts entre les doses peuvent être soit réduits soit accrus.

Le nombre d'essais nécessaires pour détecter le seuil d'excitabilité est variable ; il est d'autant plus réduit que le sujet est plus sensible. Souvent 4 à 6 essais suffisent ; parfois une dizaine d'essais doivent être effectués lorsque l'on a affaire à des sujets peu sensibles.

Les essais successifs sont effectués tous les 5 à 10 minutes. La durée totale de l'épreuve peut varier de trente minutes à 2 heures, selon la sensibilité du sujet et sa plus ou moins bonne coopération.

Les poids qui expriment la dose liminaire ne correspondent bien entendu qu'à la quantité d'acétylcholine inhalée, laquelle est notablement supérieure à la quantité d'acétylcholine fixée par l'épithélium pulmonaire.

Appréciation de l'effet ventilatoire acétylcholinique :

Pour apprécier cet effet, le meilleur critère consiste à observer les modifications du cycle ventilatoire maximum (succession d'une inspiration et d'une expiration complètes) enregistré sur un cylindre à rotation rapide) 1,5 par seconde.

C'est une épreuve simple et rapide, précise et sensible ; elle est aisée à expliquer, facile à comprendre et à exécuter, elle n'est ni pénible, ni fatigante pour le malade. On peut d'ailleurs se limiter à l'enregistrement de la seule phase expiratoire du cycle, ce qui est encore plus aisé à exécuter et permet néanmoins la plupart des critères ventilatoires importants .

Ce tracé qui exprime les possibilités maximums de la ventilation fournit une image parfaitement spécifique d'un état ventilatoire donné.

Sur ce tracé peuvent être mesurés les divers critères de la ventilation : capacité vitale, volume expiratoire maximum seconde (capacité pulmonaire utilisable à l'effort) , débits expiratoire et inspiratoire maximums.

Après chaque inhalation d'aérosol (c'est à dire tous les 5 à 10 minutes) un nouveau tracé spiropographique est recueilli. Les essais sont poursuivis jusqu'à ce qu'un tracé accuse une perturbation par rapport aux précédents ; obliquité plus grande du tracé expiratoire, diminution du volume expiré.

Il est habituellement très aisé de reconnaître à première vue un tracé spiropographique altéré par l'action acétylcholinique.

Ce n'est que lorsque le sujet exécute mal le cycle ventilatoire maximum et que par conséquent les tracés recueillis ne sont pas toujours parfaitement identiques, que l'on peut se demander si un tracé altéré résulte d'une action acétylcholinique ou d'une mauvaise exécution. Pour être fixé, il suffit d'ailleurs de passer à l'essai suivant : si la modification du tracé résultait d'une action acétylcholinique, le nouveau tracé sera plus perturbé que le précédent.

Si l'on pense avoir administré une dose d'acétylcholine trop élevée (ayant dépassé le seuil d'excitabilité) et que l'on désire dans l'essai suivant, utiliser une dose plus faible, cet essai ne devra être effectué qu'après retour du tracé spiropographique à son état initial ; sinon, la dernière action acétylcholinique s'additionnerait à la précédente.

Ce retour à l'état initial risque d'être assez long ; il peut nécessiter trente à soixante minutes, parfois davantage.

Chez quelques sujets, la réaction tussigène, produite, parfois par l'inhalation d'acétylcholine peut empêcher de poursuivre les essais. Il suffit alors d'administrer pendant 5 minutes un aérosol d'hexaméthonium pour empêcher la toux acétylcholinique. Cette action est complète et se poursuit habituellement pendant trente minutes environ.

ordre de grandeur des doses liminaires :

Les doses liminaires d'acétylcholine que nous avons relevées sont extrêmement variables, les doses plus faibles sont de l'ordre de 5 à 10 micg. Les doses les plus élevées atteignent 15. à 20.000 micg. Les doses les plus souvent observées se situent entre 100 et 1.000micg.

QUATRIEME CHAPITRE

LES CARACTERES DE L'HYPERSENSIBILITE ACETYLCHOLINIQUE PULMONAIRE

Une étude portant actuellement sur plus de 200 cas a permis de préciser ces caractères .

1°) SPECIFICITE :

bien qu'elle soit très caractéristique de l'asthme, l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire n'est pas rigoureusement spécifique de cette affection. Des pneumopathies dyspnéisantes non asthmiques (insuffisances respiratoires secondaires à des intoxications ; agression caustique ou microbienne, tuberculose pulmonaire fibreuse, sclérose pulmonaire) peuvent accroître la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine. Mais cet accroissement est modéré et ne s'observe que si la pneumopathie dyspnéisante a produit un trouble ventilatoire très important.

Ainsi l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire quoique non spécifique de l'asthme, présente néanmoins une valeur certaine pour le diagnostic de cette affection; cette valeur est d'autant plus grande que le trouble ventilatoire est plus modéré et que l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire est plus accusée.

2°) FREQUENCE :

on peut considérer que l'accroissement de la sensibilité acétylcholinique pulmonaire s'observe sans exception chez tous les asthmatiques.

Dans ses premières publications R. TIFFENEAU a admis que dans un faible pourcentage de cas (3 à 5%) l'inhalation d'un aérosol d'acétylcholine pouvait ne pas produire d'effet ventilatoire.

Bien que très faible, cette proportion paraît actuellement trop élevée ; chez les 100 derniers asthmatiques examinés, la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine a toujours été trouvée accrue. Il est probable que les quelques exceptions à cette règle qui avaient été initialement signalées résultaient d'erreurs techniques (en particulier absorption par le malade d'une médication atropinique ou adrénergique quelque peu avant l'examen.)

3°) DEGRE :

L'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire varie d'un sujet à un autre dans des proportions considérables. Chez les sujets les moins sensibles, la dose liminaire d'acétylcholine atteint plusieurs milliers de microgrammes (5.000 à 20.000 par exemple) . Chez les sujets les plus sensibles, elle ne dépasse pas quelques microgrammes (1 à 5 par exemple).

4°) RELATIONS : de l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire avec les caractères de l'effet ventilatoire produit par l'acétylcholine :

1- réactivité pulmonaire :

Nous entendons par ce terme l'intensité de la réaction ventilatoire produite par l'acétylcholine. La réactivité pulmonaire à l'acétylcholine s'évalue par le pourcentage de diminution de la capacité vitale ou de la capacité pulmonaire utilisable à l'effort, produite par une dose supra-liminaire déterminée d'acétylcholine (par exemple le double de la dose liminaire).

La réactivité à l'acétylcholine qui est très variable d'un asthmatique à un autre est indépendante de la sensibilité acétylcholinique pulmonaire ;

2- Réversibilité de l'effet ventilatoire acétylcholinique :

a) réversibilité spontanée :

L'effet ventilatoire de l'acétylcholine est spontanément réversible, mais non immédiatement. La disparition de l'effet ventilatoire (retour à la ventilation initiale) peut nécessiter un temps très variable d'un sujet à un autre (de 5 minutes à 1 ou même 2 heures).

b) réversibilité pharmacodynamique :

Les antagonistes de l'acétylcholine (atropine, adrénergiques) accélèrent beaucoup la

régression de l'effet ventilatoire acétylcholinique . Ici encore, d'importantes différences individuelles s'observent ; la réversibilité pharmacodynamique complète peut être immédiate ou retardée.

Or la rapidité de la réversibilité (spontanée ou pharmacodynamique) de l'effet ventilatoire acétylcholinique est absolument indépendante du degré de la sensibilité acétylcholinique pulmonaire.

F²) RELATIONS : de l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire avec l'ACTION TUSSIGÈNE de l'acétylcholine.

Chez l'asthmatique, l'inhalation d'un aérosol d'acétylcholine n'exerce pas seulement une action motrice, ventilatoire. Il peut s'y ajouter une excitation directe des terminaisons sensibles du poumon se traduisant par une réaction tussigène.

Cette action n'est qu'un cas particulier de l'action excitante (non physiologique d'ailleurs) qu'exerce l'acétylcholine dans des territoires sensitifs les plus divers : corpuscules carotidiens (Douglas) sensibilité cutanée (Douglas et Gray) sensibilité dermique (Keele).

Des agents pharmacodynamiques permettent la discrimination des actions tussigène et ventilatoire de l'acétylcholine. La première est empêchée par les penta et hexa-méthoniums, ne modifiant nullement la seconde.

L'action tussigène de l'acétylcholine ne se produit pas chez le sujet normal mais seulement chez ceux dont les terminaisons sensibles pulmonaires sont anormalement excitables.

Les actions tussigène et ventilatoire sont indépendantes.

L'action tussigène peut s'observer dans des affections pulmonaires où l'acétylcholine n'exerce pas d'action ventilatoire, (bronchite, trachéo-bronchite grippale, silicose pulmonaire).

Chez l'asthmatique l'hypersensibilité pulmonaire à l'action ventilatoire de l'acétylcholine peut être associée ou non à une réaction tussigène.

6°) ACCROISSEMENT de l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire au cours de l'EVOLUTION DE L'ASTHME.

L'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire s'accroît au fur et à mesure que l'asthme s'accroît.

- 1- Bien souvent, à l'éclosion des premières manifestations cliniques de l'asthme (dyspnée paroxystique, dyspnée d'effort) la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine est déjà accrue. Ce fait a été mis en évidence chez des descendants d'asthmatiques ne présentant eux-mêmes aucun symptôme de la maladie asthmatique, (asthme latent des enfants d'asthmatiques).

Chez ces sujets, l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire est modérée ; la dose liminaire d'acétylcholine est de l'ordre de plusieurs milliers de microgrammes. Cette constatation est importante. Elle prouve nettement que l'hypersensibilité pulmonaire n'est pas une simple conséquence des paroxysmes dyspnéiques, mais le témoin d'un état pathologique pulmonaire préexistant.

- 2- Dans l'asthme débutant et pauci-symptomatique, la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine est plus accrue. La dose liminaire d'acétylcholine est de l'ordre de 1 millier de microgrammes ; souvent même elle ne dépasse pas quelques centaines de microgrammes.
- 3- Lorsque l'asthme est plus ancien, et que les recrudescences dyspnéiques sont plus fréquentes, l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire est très grande, la dose liminaire est de l'ordre de quelques dizaines de microgrammes.
- 4- Enfin, dans l'asthme très évolué, dit "invétéré" l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire devient considérable. La dose liminaire s'abaisse à quelques microgrammes seulement.

Ainsi il existe une relation particulièrement nette entre le degré de l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire et le stade évolutif de l'asthme.

7°) PERSISTANCE de l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire dans l'INTERVALLE DES POUSSÉES D'ASTHME.

Au début de son évolution l'asthme est souvent discontinu ; aux poussées d'accentuation font suite des phases de rémission plus ou moins complètes et durables. Or même lorsque la rémission est complète, et qu'il ne persiste aucun symptôme subjectif ni objectif de l'asthme, l'hypersensibilité acétylcholinique demeure accrue. Ainsi la discontinuité de l'asthme n'est qu'une apparence cli-

nique ; la persistance de l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire prouve la continuité du processus pathologique.

Il découle de cette constatation que l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire est un critère de la maladie asthmatique plus fidèle que le tableau clinique.

INVARIABILITE de l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire au cours des POUSSEES D'ASTHME.

Les mesures de la sensibilité acétylcholinique pulmonaire effectuées avant, au cours et après les crises d'asthme fournissent des résultats rigoureusement identiques ou très voisins.

On conçoit l'intérêt de cette constatation ; elle prouve que les poussées d'asthme ne relèvent pas d'un accroissement de l'excitabilité pulmonaire.

Il est possible qu'elles soient dues à l'intervention de facteurs d'excitation pulmonaire, soit non spécifiques (exogènes irritants ou endogènes : produits issus du métabolisme physiologique) soit surtout spécifiques résultant de l'état allergique ; apport accru (I) de médiateurs agressifs (histamine, acétylcholine, acides aminés) engendrés par la chaîne des réactions déclenchées par le conflit antigène-anticorps.

(I) : CERQUA (Minerva Médica 1936, 14 , 542-548) ainsi que PARROT J.L. (Les Manifestations de l'anaphylaxie et les substances histaminiques BAILLIERE Paris 1938) ont mis en évidence au cours des crises d'asthme, un accroissement du taux des substances histaminiques dans le sang.

CINQUIEME CHAPITRE

LES CAUSES DE L'IMPERCENSIBILITE ACETYLCHOLINIQUE PULMONAIRE

Nous savons sur quels éléments de l'appareil pulmonaire (points d'action) s'exercent les propriétés ventilatoires de l'acétylcholine. Par contre, nous ignorons quel est le mécanisme de l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire.

Points d'action de l'acétylcholine :

L'effet ventilatoire produit par l'inhalation d'un aérosol d'acétylcholine résulte de l'action qu'aura cette substance sur les effecteurs moteurs pulmonaires (muscles lisses des vaisseaux et des bronches, glandes) régis par le système nerveux ortho et para-sympathique (adrénergiques et cholinergiques). Selon les éléments intéressés l'acétylcholine est tantôt stimulante (muscles bronchiques, glandes) tantôt inhibitrice (muscles vasculaires).

Cette action de l'acétylcholine est physiologique; c'est-à-dire qu'une action analogue, quoique moins intense, intervient constamment dans le fonctionnement viscéral normal. L'acétylcholine engendrée à la terminaison d'un neurone cholinergique par l'influx nerveux centrifuge, excite l'effecteur moteur.

Cette action de l'acétylcholine a des caractères pharmaco-dynamiques très particuliers qui la différencie des autres (ganglionnaire, musculaire striée, sensitive). Elle est comparable à celle de la muscarine (action dite "muscarinique" de l'acétylcholine). Elle est inhibée par l'atropine mais non par les penta et hexaméthoniums lesquels s'opposent aux actions excito-ganglionnaire (dite "nicotinique") et excito-sensitive de l'acétylcholine.

SIXIEME CHAPITRE

MECANISME DE L'HYPERSENSIBILITE ACETYLCHOLINIQUE PULMONAIRE

Nous ignorons le mécanisme de cette hypersensibilité. Toutefois, diverses constatations permettent de circonscrire plus étroitement le problème.

- 1°) L'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire ne résulte pas d'un processus allergique :

Les cuti et intra-dermo réactions à l'acétylcholine sont négatives chez l'asthmatique. Même chez les sujets dont la sensibilité pulmonaire est considérable, l'injection sous-cutanée d'acétylcholine aux doses thérapeutiques usuelles ne produit jamais les réactions générales bruyantes du choc allergique. Enfin, ces caractères des effets ventilatoires produits par l'inhalation d'un aérosol d'acétylcholine diffèrent de ceux produits par l'inhalation d'allergènes.

- 2°) L'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire ne semble pas résulter d'influences nerveuses s'exerçant sur les effecteurs moteurs pulmonaires.

- a) Pas d'intervention d'un réflexe sensitivo-moteur.

On a parfois supposé que le bronchospasme asthmatique pouvait résulter d'un réflexe sensitivo-moteur (type réflexe d'axone) engendré par une action irritative exercée sur les terminaisons sensibles de l'épithélium pulmonaire. On s'est demandé également si l'effet ventilatoire de l'acétylcholine ne résultait pas d'un réflexe anormalement excitable déclenché par l'action excito-sensitive de l'acétylcholine;

Le fait suivant plaide contre cette hypothèse : l'action excito-sensitive (picotements, toux) de l'acétylcholine est inhibée

par l'inhalation d'un aérosol d'hexaméthonium. Or cette inhalation ne diminue jamais l'effet ventilatoire de l'acétylcholine, ce qui serait le cas s'il s'agissait d'un réflexe déclenché par l'action excito-sensitive.

b) Pas d'hypertonie cholinergique :

Il convenait également de s'assurer que l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire n'était pas due à une hypertonie cholinergique (accroissement des influx nerveux transitant dans les neurones para-sympathiques). Celle-ci pouvant résulter soit d'un dysfonctionnement du système neuro-végétatif, soit d'une activité accrue des centres encéphaliques auxquels le fonctionnement de ce système nerveux est subordonné.

Pour éliminer l'intervention d'une éventuelle hypertonie cholinergique, la voie motrice para-sympathique a été interrompue au niveau des relais ganglionnaires par l'administration d'un ganglioplégique ; injection parentérale de 0,25 g. de dibromure d'hexaméthonium.

Or la sensibilité acétylcholinique pulmonaire mesurée avant et après l'action ganglioplégique est restée identique. En outre, l'administration de divers dépresseurs encéphaliques (morphine 0,01 g. par voie S.C., phénobarbital 0,10 g. par voie buccale, chlorpromazine 0,025 g. par voie I.M., aspirine 1 g. par voie buccale) n'a pas non plus modifié la sensibilité acétylcholinique pulmonaire.

Il ne semble donc pas que l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire de l'asthmatique résulte d'une hypertonie cholinergique.

3°) L'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire ne modifie pas la sensibilité pulmonaire aux adrénérgiques.

Si l'on recherche quelle est la plus petite dose d'un adrénérgique capable d'empêcher l'action ventilatoire de la dose liminaire d'acétylcholine, on constate que cette dose d'adrénérgique est toujours la même, quelque soit le degré de l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire.

Ainsi l'administration de dioxéphédrine à la dose d'environ 200 microgrammes, inhalée par voie aérienne sous forme d'aérosol est nécessaire et suffisante pour empêcher l'action ventilatoire de la dose

liminaire d'acétylcholine quelque soit l'importance de cette dernière (de 1 à plusieurs milliers de microgrammes).

Le fait que chez l'asthmatique la sensibilité pulmonaire est accrue pour l'acétylcholine et non pour les adrénérgiques, implique la déduction suivante : dans l'hypothèse où l'hyper-sensibilité acétylcholinique pulmonaire résulterait d'une sensibilité accrue des effecteurs moteurs du poumon, il faudrait nécessairement admettre que ces effecteurs deviendraient chez l'asthmatique hypersensibles à l'acétylcholine tout en conservant une sensibilité normale aux adrénérgiques.

Bien que cette hypothèse ne puisse être rejetée à priori, elle ne semble pas satisfaisante au point de vue pharmacodynamique.

Aussi est-on conduit à rechercher si l'hyper-sensibilité acétylcholinique pulmonaire ne résulterait pas d'une activité accrue de l'acétylcholine.

- a) soit du fait d'une carence du processus physiologique, cholinestérasique, qui, chez le sujet normal, assure très rapidement la destruction de l'acétylcholine.
- b) soit du fait d'une adrénergie pulmonaire insuffisante qui ne serait pas capable de contre-carrer un apport cholinergique excédentaire.

4°) L'hyper-sensibilité acétylcholinique pulmonaire ne résulte pas d'une carence du processus de destruction cholinestérasique de l'acétylcholine.

L'acétylcholine est très labile : dès son introduction dans l'organisme elle est détruite par hydrolyse cholinestérasique. Cette destruction pourrait expliquer que chez le sujet normal l'administration sous forme d'aérosols de plusieurs milliers de microgrammes n'exerce aucun effet ventilatoire.

On pourrait supposer que chez l'asthmatique une carence de ce processus destructif permettrait à des doses minimes d'acétylcholine d'exercer un effet ventilatoire. Cette hypothèse mériterait d'autant plus d'être examinée que l'on a soutenu (Santenoise, Daniellopolu) que chez l'asthmatique le pouvoir cholinestérasique de sérum était diminué.

Mais plusieurs faits conduisent à rejeter cette hypothèse.

L'hypersensibilité pulmonaire de l'asthmatique ne se manifeste pas seulement vis à vis de l'acétylcholine mais aussi d'autres cholinergiques et parasympaticomimétiques non inhibées par les cholinestérases tels qu'acétyl-béta-méthyl-choline, pilocarpine et ésérine.

D'autre part le poumon de l'asthmatique est anormalement sensible à l'histamine dont la molécule n'est pas aisément destructible mais qui produit des effets bronchiques et vasculaires s'exerçant dans le même sens (broncho-constricteur, vaso-dilatateur) que ceux des agents cholinergiques.

En outre, les très grandes différences individuelles de la sensibilité pulmonaire que nous avons signalées s'observent également avec les autres parasympaticomimétiques non inhibés par les cholinestérases (acétyl-béta-méthyl-choline, ésérine, pilocarpine).

Enfin, l'administration préalable d'ésérine (qui inhibe les cholinestérases) accroît notablement la sensibilité acétylcholinique pulmonaire, mais ne nivelle pas les différences de sensibilité observées d'un asthmatique à un autre, ce qui serait certainement le cas si l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire résultait d'une déficience de cholinestérases pulmonaires.

5°) L'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire résulterait-elle d'une adrénergie pulmonaire insuffisante ?

En raison de l'antagonisme physiologique qui existe entre l'acétylcholine et l'adrénaline il est plausible d'admettre que l'inhalation d'un aérosol d'acétylcholine ne puisse produire un effet ventilatoire que si la dose administrée est suffisante pour s'opposer à l'adrénergie pulmonaire : nous entendons par ce terme l'action pulmonaire qu'exerce en permanence l'adrénaline.

Si l'on admet que l'adrénergie pulmonaire peut devenir pathologiquement insuffisante, on concevra que plus cette insuffisance est importante, plus seront faibles les doses d'acétylcholine nécessaires pour produire un effet ventilatoire.

Si cette hypothèse apporte une explication satisfaisante à l'hypersensibilité acétylcholinique, elle n'a toutefois pas jusqu'ici été confirmée, ni d'ailleurs infirmée.

Si la preuve d'une adrénergie pulmonaire insuffisante n'a pas été apportée, il est toutefois établi que l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire de l'asthmatique peut être corrigée par l'administration d'adrénergiques : ceux-ci élèvent très notablement le seuil d'excitabilité acétylcholinique pulmonaire et tendent à restaurer une sensibilité pulmonaire normale.

Il est courant que sous l'influence d'un adrénergique la dose liminaire d'acétylcholine passe d'une centaine à plusieurs milliers de microgrammes.

—○—○—○—○—

DEUXIEME PARTIE

CTION DE LA CORTISONE DANS L'ASTHME : CARACTERES. MECANISME
ETUDE DE L'ACTION DE LA CORTISONE SUR L'HYPERSENSIBILITE
ACETYLCHOLINIQUE PULMONAIRE DE L'ASTHMATIQUE

ACTERES :

Chez l'asthmatique, l'action thérapeutique qu'exerce la cortisone présente les principaux caractères suivants :

Elle est importante : la cortisone constitue actuellement la médication la plus active dont on dispose dans le traitement de l'asthme, en particulier, dans ses formes graves (état de mal) et sérieuses (asthme invétéré) dont elle a beaucoup amélioré le pronostic.

Mais la fréquence et l'intensité de cette action sont assez variables. Aussi, quoique l'amélioration de l'état asthmatique produite par la cortisone soit très fréquente, il est quelques cas où cette médication reste inactive. En outre, bien que l'action de la cortisone soit parfois très intense, voire spectaculaire, elle n'est souvent que modérée et partielle ; amélioration plutôt que rétrocession complète des manifestations dyspnéiques.

Les effets du traitement cortisonique sont passagers. En général l'amélioration produite par la cortisone ne persiste que quelques jours (parfois quelques semaines) après la cessation du traitement, puis l'état antérieur se reconstitue.

Toutefois, lorsque le traitement cortisonique est administré au cours d'une poussée d'accentuation sévissant depuis longtemps (plusieurs mois) les résultats du traitement sont durables en apparence. La cortisonothérapie fait régresser et disparaître la poussée et celle-ci ne se reproduit pas à l'arrêt du traitement.

Ainsi le malade est ramené à l'état antérieur de la poussée et des mois peuvent se passer sans qu'une nouvelle poussée d'accentuation ne survienne.

La cortisonothérapie exerce ses effets sur toutes les manifestations cliniques ; non seulement sur la dyspnée

quelqu'en soit la forme (d'effort, de décubitus, paroxystique) mais aussi sur la toux et l'expectoration.

On dit souvent , en raison du caractère passager de son action, que la cortisone est une médication symptomatique de l'asthme. Ce qualificatif est impropre tant en raison de la multiplicité des effets de la cortisone (sédation de la toux, de la dyspnée, de l'expectoration) que du fait que la cortisone n'est ni un inhibiteur de la toux, ni un eupnéique, ni un anti-expectorant. En réalité, elle corrige, plus ou moins totalement d'ailleurs, un processus pathologique fondamental de la maladie asthmatique.

Ainsi est-il plus juste de dire que la cortisone est une médication substitutive , non curative, comme le sont d'ailleurs les médications hormonales dans la plupart de leurs applications. La cortisone exerce des actions anti-asthmiques humorales dont la plus connue est la diminution du taux des polynucléaires éosinophiles.

La cortisone améliore la ventilation pulmonaire de l'asthmatique ; le fait a été signalé à diverses reprises.

Toutefois, cette action ventilatoire de la cortisone n'est nullement constante. Nous avons souvent constaté que des améliorations cliniques cortisoniques notables ne s'accompagnaient d'aucune modification de la ventilation pulmonaire, du moins dans les conditions de nos essais thérapeutiques. Il convient bien entendu de remarquer que la ventilation pulmonaire n'étant enregistrée qu'à un moment de la journée, elle ne renseigne pas sur les fluctuations ventilatoires éventuelles au cours du nyctémère et sur lesquelles l'action inhibitrice de la cortisone est évidente. Toutefois, lorsque la cortisonothérapie améliore franchement l'état dyspnéique basal (fond dyspnéique permanent) ainsi que la dyspnée d'effort et que cette action ne se traduit pas par une amélioration des critères ventilatoires, on peut faire la déduction suivante :

la dyspnée asthmatique ne résulte pas seulement d'un déficit ventilatoire, mais aussi d'autres facteurs, sans doute circulatoires, non décelés par les enregistrements spirographiques (fait que nous avons maintes fois constaté) sur lesquels la cortisone doit exercer son action.

MECANISME :

Chez l'asthmatique, la cortisone exerce entr'autres des actions métaboliques (sur l'équilibre hydro-électrolytique) anti-inflammatoires (diminution de la perméabilité capillaire (anti-allergiques)). Nous connaissons mal les concepts régissant entre elles ces actions; en particulier on ne peut actuellement préciser si l'action anti-inflammatoire peut s'exercer indépendamment de l'action anti-allergique ou si elle n'est qu'une conséquence de cette dernière.

L'action anti-allergique elle-même n'est qu'imparfaitement connue.

On sait que la cortisone inhibe la formation d'anticorps mais ce processus, assez lent, ne paraît pas expliquer l'action, relativement rapide, qu'exerce la cortisonothérapie chez l'asthmatique.

Il est probable que la cortisone inhibe les processus qui, issus de la réaction antigène-anticorps, aboutissent par protéolyse à la libération de médiateurs agressifs (histamine, acétylcholine etc....)

Ces processus semblant liés à l'activité du système fermentaire fibrinolytique, UNGAR estime que la cortisone s'oppose à cette activité en favorisant la production d'une antifibrinolysine. HALPERN a montré que la cortisone interfère avec certains processus métaboliques qui conduisent à la biosynthèse de l'histamine; elle empêcherait la transformation de l'histamine combinée inactive, en histamine libre active.

ETUDE DE L'ACTION DE LA CORTISONE SUR L'HYPERSENSIBILITE
PULMONAIRE A L'ACETYLCHOLINE

Pour étudier l'action de la cortisone sur la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine, nous avons mesuré cette dernière avant et après un court traitement cortisonique.

Celui-ci a consisté à administrer de l'hydrocortisone par voie buccale (comprimés de 10 mg.) à des doses quotidiennes variant, selon les cas, de 40 à 80 mg. pendant un laps de temps de 4 à 10 jours. Un régime déchloruré, l'administration de chlorure de potassium ont accompagné ce traitement, à l'exclusion de toute autre médication.

Les malades ont été examinés, une première fois la veille du début du traitement cortisonique, puis soit le dernier jour du traitement, soit le lendemain.

Nous exposerons successivement les 18 cas sur lesquels notre étude a porté puis les déductions qui découlent de ces observations.

Observation N°1 :

- RIC. 69 ans, sexe féminin, 1,60m., 63 kgs.

- Antécédents héréditaires :

asthme maternel.

Antécédents personnels :

coryza spasmodique, migraines, bronchite à 25 ans.
grippe espagnole à 33 ans.

- Début de l'asthme à l'âge de 33 ans (il y a 36 ans).
On note une poussée d'accentuation depuis deux mois.

- Examen du 4/7/1955 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 1240 ml.
C.P.U.E. 700 ml.
Rapport 56,4%.

Sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine :

D.L. 10 micg. (douteux)
20 micg. (certain)
D.S.L. 30 micg.

- Traitement cortisonique :

On donne 5 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par
jour pendant 5 jours ; fin du traitement le 10/7 au
soir.

- Examen du 11/7/1955 :

Clinique : amélioration depuis le 10/7
un peu moins oppressée le matin
dyspnée d'effort un peu moins accentuée.

Ventilation pulmonaire : C.V. 1300 ml.
C.P.U.E. 740 ml.
Rapport 53%

Sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine :

D.L. 20 micg.
D.I.L. 10 micg.

donc sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine sans
changement.

- Conclusions : Asthme assez accentué survenu à l'âge de
33 ans chez une femme de 69 ans.
Ventilation pulmonaire nettement perturbée. Très

grande sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine.
Traitement cortisonique 50 mg. par jour pendant
5 jours. Amélioration clinique discrète. Ventila-
tion pulmonaire un peu améliorée. Sensibilité pul-
monaire à l'acétylcholine non modifiée, toujours
considérable (10 à 20 micg.)

Observation n°2 :

- KAL. 60 ans, sexe masculin.
- Antécédents héréditaires : tante maternelle asthmatique.
Antécédents personnels : pneumonie aiguë à l'âge de 21 ans.
- Début de l'asthme à 24 ans (il y a 36 ans).
Depuis, des intervalles libres de 3 à 4 mois et même de plusieurs années.
- Actuellement :
dyspnée d'effort variable (1 à 2 étages)
dyspnée de décubitus
deux crises paroxystiques nocturnes.
- Examen du 3/6/1955 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 3020 ml.
C.P.U.E. 1700 ml.
Rapport 56,2%

Sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine :
D.L. 40 micg.
Une D.S.L. de 80 micg. produit
les perturbations suivantes :
C.V. 1800 ml.
C.P.U.E. 1100 ml.
- Traitement cortisonique :
On donne 8 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par
jour pendant 3 jours. Dernière prise le 6/6.
- Résultats du traitement :
Clinique : nette amélioration dès le 2ème jour ; dys-
pnée d'effort moins accentuée.

Ventilation pulmonaire : C.V. 3000 ml.
C.P.U.E. 2100 ml.
Rapport 70 %

Sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine :
D.L. 42 micg.
D.S.L. 80 et 100 micg.
- Conclusions : Asthme ancien survenu à l'âge de 24 ans chez
un homme de 60 ans avec intervalles libres prolongés.

Grande sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine.
Traitement cortisonique : 80 mg. par jour pendant 3 jours.
Importante amélioration clinique.
Amélioration de la ventilation pulmonaire n'intéressant
que la C.P.U.E. (d'où augmentation du rapport : 56,2%
à 70%)
Pas de modification de la D.L. qui reste à 40 micg.

Observation N°3 :

- PUC, 49 ans, sexe masculin , 1,59 m. 63 kgs.
- Antécédents héréditaires : oncles maternels asthmatiques
Antécédents personnels :
 - urticaire, rhumes des foins, bronchites fréquentes depuis l'âge de 18 ans.
 - congestion pulmonaire bilatérale en 1941
 - broncho-pneumonie en 1943.
- Début de l'asthme à 26 ans (il y a 23 ans).
Intervalle libre, puis reprise à 31 ans.
A 36 ans, crises fréquentes et importantes.
- Actuellement : dyspnée d'effort variable (1 à 3 étages)
dyspnée de décubitus
crise nocturne quotidienne durant 1 heure
toux diurne et nocturne
expectoration abondante, parfois purulente
éosinophilie 5,5 %.(12/5/55).
- Examen du 27/5/1955 :
 - Ventilation pulmonaire : C.V. 2360 ml.
C.P.U.E. 1440 ml.
Rapport 61 %
 - Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 40 micg.
- Traitement cortisonique :

On donne 5 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par jour pendant 5 jours (dernier comprimé le 2/6 au soir).
- Examen du 3/6/55 : Résultats du traitement :

Clinique : nette amélioration dès le 2ème jours, diminution des prises d'asthmasédine, réveil nocturne avec respiration sifflante mais sans oppression.
Régression de la dyspnée d'effort et de l'expectoration.

 - Ventilation pulmonaire : C.V. 2700 ml.
C.P.U.E. 1760 ml.
Rapport 65,2 %
 - Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 40 micg.

- Conclusions :

Asthme ancien accentué ayant débuté à l'âge de 26 ans chez un sujet de 49 ans..

Grande sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine.

Traitement cortisonique : 50 mg. par jour pendant 5 jours.

Très nette amélioration clinique ;

Légère amélioration de la ventilation pulmonaire .

La sensibilité acétylcholinique pulmonaire reste inchangée.

Observation N°4 :

- LEC. 59 ans, sexe féminin, 1,59m.
- Antécédents héréditaires : grand-mère et oncle maternels asthmatique.
- Antécédents personnels : eczéma, migraines, rhumes des foins depuis une dizaine d'années.
- Début de l'asthme : il y a 10 ans, accompagnant les rhumes des foins.
En outre, des phases dyspnéiques discontinues pendant l'hiver.
Accentuation cette année de l'asthme des foins qui sévit depuis le mois de Juin ; plusieurs crises d'oppression (4 à 5) dans la journée et surtout dans la nuit.

Actuellement dyspnée d'effort,
toux fréquente,
hyrorrhée et obstruction nasale,
sensibilité accrue aux irritants exogènes.

- Examen du 7 Juillet 1955 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 1630 ml.
C.P.U.E. 1300 ml.
Rapport 77,3 %

Trouble ventilatoire important intéressant surtout le volume ventilatoire maximum.

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :

D.L. 50 micg.
D.S.L. 120 micg. produisant les troubles ventilatoires suivants :

C.V. 1280 ml.
C.P.U.E. ml.
donc très grande sensibilité pulmonaire.

- Traitement cortisonique :

On donne 8 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par jour pendant 3 jours, du 8 au 11 juillet au matin (200 mg. en tout).

- Examen du 11 juillet 1955 : résultats du traitement :

Clinique : amélioration nette et précoce dès le début du traitement.

Régression des crises nocturnes moins fréquentes et moins intenses.

Diminution de l'hydrorrhée nasale.
Atténuation de la sensibilité aux irritants
exogènes.

Ventilation pulmonaire : C.V. 2240 ml.
C.P.U.E. 1700 ml.
Rapport 75,8 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 50 mcg.

- Conclusions :

Asthme des foins sévissant depuis une dizaine d'années
chez une femme de 59 ans.

Manifestations cliniques importantes . Ventilation pul-
monaire très perturbée. Très grande sensibilité acé-
tylcholinique pulmonaire.

Traitement cortisonique : 200 mg. en 3 jours.

Amélioration clinique franche et rapide .
Sensible amélioration de la ventilation pulmonaire.
La sensibilité acétylcholinique pulmonaire est prati-
quement inchangée.

Observation N°5 :

- DEL. 74 ans, sexe féminin.

- Antécédents héréditaires : nuls.

Antécédents personnels :

urticaire, intolérance médicamenteuse (quinine,
pyramidon,
antipyrine).

pneumonie aigüe hivernale en 1939 (58 ans) et
en 1942 (61 ans).

- Début de l'asthme en 1942 (il y a 13 ans) sous forme de
dyspnée d'effort.

Reapparition en 1946 .

Etat permanent depuis.

- Actuellement :

très importante dyspnée d'effort,
dyspnée de décubitus (deux oreillers)
trois crises nocturnes,
toux fréquente, expectoration discrète.

- Examen du 30 juin 1955 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 940 ml.
C.P.U.E. 310 ml.
Rapport 32,9 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :

D.L. 50 micg.
D.I.L. 20 micg.

- Traitement cortisonique :

On donne 6 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par
jour pendant 4 jours ; puis 4 comprimés par jour
pendant 6 jours (traitement du 1er juillet au 10
juillet inclus).

- Examen du 7 juillet 1955 : résultats du traitement :

Clinique : nette amélioration à partir du 4ème jour,
diminution de la dyspnée d'effort.
Disparition des crises nocturnes
Importante régression de la toux et
disparition complète de l'expectoration.

Ventilation pulmonaire : C.V. 800 ml.
C.P.U.E. 400 ml.
Rapport : 50 %.

Légère amélioration ventilatoire ne portant pas sur le volume ventilatoire maximum (C.V.) mais sur l'utilisation de celui-ci à l'effort, (C.P.U.E.)

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 100 micg.

- Conclusions :

Asthme survenu à 61 ans chez une femme de 74 ans.
Très importantes manifestations cliniques.
Trouble ventilatoire considérable.
Très grande sensibilité acétylcholinique pulmonaire.
Traitement cortisonique (480 mg. en 10 jours).
Nette amélioration clinique.
Légère amélioration de la C.P.U.E.
Légère diminution de la sensibilité acétylcholinique pulmonaire.

Observation N°6 :

- HOU. 45 ans, sexe féminin.
- Antécédents héréditaires : grand-père maternel asthmatique.
Antécédents personnels : coryza spasmodique,
urticaire.
- Début de l'asthme à 22 ans (il y a 23 ans).
D'abord sous forme d'asthme saisonnier (dit "des foins"),
sévissant de Mai à Septembre.
Puis manifestation d'asthme presque permanente pendant
toute l'année, mais toujours avec une forte recru-
descence estivale.
Nette amélioration depuis 1949 à la suite de cures an-
nuelles d'inhalations d'aérosols.

- Examen du 22 Mars 1955 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 2380 ml.
C.P.U.E. 1700 ml.
Rapport 71,4 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 11 micg.

- Examen du 10 juin 1955 : depuis 2 semaines sévit une
forte poussée d'accentuation comme il s'en produit
tous les ans à pareille époque.

Ventilation pulmonaire : C.V. 1160 ml.
C.P.U.E. 640 ml.
Rapport 55,1 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 10 micg.

- Traitement cortisonique : On donne 5 comprimés d'hydro-
cortisone à 10 mg. par jour pendant 5 jours.

- Examen du 15 juin 1955 : résultats du traitement :

Clinique : amélioration discrète.

Ventilation pulmonaire : C.V. 1400 ml.
C.P.U.E. 750 ml.
Rapport 53,5 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 10 micg.

- Conclusions :

Asthme accentué depuis l'âge de 22 ans, avec nette
recrudescence estivale.

Après traitement cortisonique, 50 mg. par jour pen-
dant 5 jours : l'amélioration clinique est certaine

Amélioration non négligeable de la ventilation pul-
monaire,

La sensibilité acétylcholinique pulmonaire reste
inchangée.

Observation N° 7 :

- PIN. sexe féminin 1,45 m., 40 kg.
- Antécédents héréditaires : père, oncle et tantes paternels asthmatiques.
Antécédents personnels : coryza spasmodique,
pleurésie à 34 ans
congestion pulmonaire à 42 ans.
- Début de l'asthme : à 40 ans.
Evolution discontinue avec intervalles libres de quelques mois,
puis vers l'âge de 50 ans, recrudescence.
Toux très fréquente et dyspnée d'effort très accentuée.
Nouvelle accentuation dans ces 5 dernières années ; le moindre mouvement produit une dyspnée importante.
- Actuellement :
dyspnée permanente, accrue au moindre effort,
dyspnée de décubitus,
paroxysmes de toux quinteuse très vive, très fréquente,
aussi bien diurnes que nocturnes ; ces accès durent 15 à 30 minutes et sont suivis d'une phase de recrudescence dyspnéique pendant 15 minutes ;
expectoration abondante, non purulente.
éosinophilie sanguine : 0 % (24 juin).
- Examen du 22 juin 1955 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 940 ml.
C.P.U.E. 420 ml.
Rapport 1:44,6 %

Sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine :
D.L. 10 micg.
- Traitement cortisonique : On donne 8 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par jour pendant 3 jours, puis 6 comprimés par jour pendant 4 jours.
Ce traitement a duré du 27 juin au 3 juillet inclus.
- Examen du 3 juillet 1955 :

Clinique : amélioration sensible dès le deuxième ou troisième jour.
Les quintes de toux sont moins nombreuses, moins durables, moins pénibles ; elles ne se produisent plus dans la journée, seulement la nuit et au réveil.

Sensible diminution de la dyspnée d'effort ;
les mouvements sont exécutés plus facilement.
Nette diminution du volume de l'expectoration

Ventilation pulmonaire : C.V. 880 ml.
C.P.U.E. 380 ml.
Rapport 43,2 %

Sensibilité pulmonaire : D.L. 10 micg.

- Conclusions :

Asthme ancien et très accusé, sévissant depuis l'âge de
40 ans chez une femme de 65 ans.

Dyspnée et toux très importantes.

Trouble ventilatoire considérable.

Très grande sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine.

Action très favorable de la cortisone (480 mg.).

Régression nette de la dyspnée d'effort et de la toux.

Contrastant avec cette amélioration clinique, la ventilation pulmonaire et la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine demeururent inchangées.

Observation N°8 :

- VEI. 29 ans, sexe masculin .
- Antécédents héréditaires : père asthmatique.
Antécédents personnels : urticaire,
pneumonie à l'âge de 12 ans.
- Asthme depuis l'enfance (début à l'âge de 9 mois).
Intervalle libre de 13 à 20 ans.
Reprise à l'âge de 20 ans.
Depuis l'âge de 25 ans, dyspnée d'effort.
- Actuellement : gêne respiratoire l'après-midi.
- Examen du 1er Juin 1955 :
 - Ventilation pulmonaire : C.V. 3640 ml.
C.P.U.E. 2160 ml.
 - Sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine :
 - D.L. 50 mg. (discutable)
 - 100 mg. (certain).
- Traitement cortisonique :

on donne 5 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par jour pendant 5 jours. Traitement terminé le 7/6 au soir.
- Résultats du traitement :

Clinique : pas d'amélioration.

Ventilation pulmonaire : C.V. 3040 ml.
C.P.U.E. 1630 ml.
Rapport 53,6 %

Sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine :
D.L. 100 micg.

L'effet produit par cette dose est plus prononcé que celui produit par la même dose lors du premier examen.
- Conclusions :

Asthme sévissant depuis l'enfance chez un homme âgé de 29 ans.
Grande sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine.

Cortisone : 50 mg. par jour pendant 5 jours.

Ce traitement n'apporte aucune amélioration clinique;

La ventilation pulmonaire est sensiblement moins bonne,

La sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine est pratiquement inchangée.

Observation N°9 :

- PRO 57 ans, sexe masculin 1,82m. 84 kgs.
- Antécédents héréditaires : nuls.
Antécédents personnels : migraines, gazé en 1918
bronchites depuis l'âge de 20 ans.
- Début de l'asthme à 53 ans s'accroissant depuis 4 ans.
- Actuellement : dyspnée d'effort (2 étages)
dyspnée de décubitus accentué,
deux réveils nocturnes (par obstruction
nasale)
respiration sifflante.
- Examen du 8/7/1955 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 2820 ml.
C.P.U.E. 1300 ml.
Rapport 46 %

Sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine :
D.L. 50 micg.

- Traitement cortisonique :

On donne 5 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par
jour pendant 5 jours (du 13 au 17/7/1955).

- Examen du 18/7/1955 : résultats du traitement :

Clinique : nette amélioration dès le 14/7/
Respiration moins sifflante .
Dyspnée d'effort moins accentuée (2 étages
sans dyspnée).
Expectoration beaucoup moins abondante .
Toux pratiquement inexistante.

Ventilation pulmonaire : C.V. 2740 ml.
C.P.U.E. 1320 ml.
Rapport : 48,1 %

Sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine :
D.L. 50 micg. (réactivité
faible)

- Conclusions :

Asthme survenu à 53 ans chez un homme et s'accro-

tuant depuis 4 ans.

Action clinique très favorable, immédiate, de la cortisone.

Légère diminution de la capacité pulmonaire.

Pas de changement de la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine.

Observation N°10 :

- DEQ. 42 ans, sexe masculin, 1,56 m., 58 kgs.
- Antécédents héréditaires : père et mère asthmatiques.
Antécédents personnels : rhume des foins tous les ans,
bronchites hivernales.
- Début de l'asthme à l'âge de 20 ans (il y a 22 ans).
- Actuellement : dyspnée d'effort variable.
une crise nocturne par semaine.
- Examen du 27/9/1954 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 1520 ml.
C.P.U.E. 1020 ml.
Rapport 67 %

Sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine :

D.L. 60 micg.
D.I.L. 20 micg.

Eosinophilie : 6 % (22/9/54).

- Traitement cortisonique :

On donne 5 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par
jour pendant 5 jours.

- Résultats du traitement : examen du 15/12/1954 =

Ventilation pulmonaire : C.V. 1700 ml.
C.P.U.E. 1020 ml.

Sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine :

D.L. 40 micg. (inchangée).

- Conclusions :

Asthme ancien chez un homme de 42 ans.
Très grande sensibilité à l'acétylcholine.

Traitement cortisonique : 50 mg. par jour pendant 5 jours
Nette amélioration clinique.
Légère amélioration de la C.V.
Pas de changement de la sensibilité pulmonaire (D.L.40micg)

Observation N°11 :

- BOU. 37 ans, sexe masculin, 1,63 , 77 kgs.
- Antécédents héréditaires : grand-père et oncle maternels asthmatiques.
Antécédents personnels : rhume des foins,
bronchites à l'âge de 20 ans.
- Début de l'asthme à l'âge de 33 ans :
respiration sifflante,
toux,
dyspnée d'effort.

- Actuellement :

dyspnée d'effort légère (3 étages)
crises nocturnes (5 à 10 par semaine)
toux très fréquente,
expectoration souvent mousseuse.

- Examen du 8/7/1955 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 3460 ml.
C.P.U.E. 2760 ml.
Rapport : 79,7 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :

D.L. 410 micg.
une D.S.L. de 800 micg. produit
les troubles ventilatoires suivants :
C.V. 3060 ml.
C.P.U.E. 2260 ml.

- Traitement cortisonique :

On donne 8 comprimés d'hydrocortisone par jour (à 10 mg.)
pendant 3 jours puis 5 comprimés par jour pendant
5 jours, (traitement du 10 au 17 juillet inclus).

- Examen du 18 juillet 1955 : résultats du traitement :

Clinique : nette amélioration d'ailleurs modérée
depuis le 5ème jour du traitement.
disparition des crises nocturnes et
diminution de la dyspnée d'effort, de la
toux et de l'expectoration.

Ventilation pulmonaire : pas d'amélioration .

C.V. 3320 ml.
C.P.U.E. 2640 ml.
Rapport 79,5 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire : inchangé

D.L. 400 micg.

- Conclusions :

Asthme sévissant depuis 4 ans chez un homme de 37 ans,
Trouble ventilatoire léger.
Sensibilité acétylcholinique pulmonaire modérément ac-
crue.

Traitement cortisonique : 490 mg. en 8 jours.
Amélioration clinique modérée.
Pas d'amélioration ventilatoire.
Sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine inchangée.

Observation N°12 :

- RIC. 57 ans, sexe masculin, 1,69 m. 59 kgs.
- Antécédents héréditaires : eczéma chez une soeur,
Antécédents personnels : urticaire,
rhume des foins,
bronchites depuis 1914/1918.
- Début de l'asthme en 1922, à l'âge de 24 ans, crises presque quotidiennes.
2ème phase : long intervalle libre de 10 ans, de 1944 à 1954.
3ème phase : printemps 1954 : congestion pulmonaire suivie d'une reprise de l'asthme.
- Actuellement : pas de dyspnée de décubitus,
une crise paroxystique nocturne quotidienne
dyspnée d'effort modérée, en accroissement.
- Examen du 10/11/1954 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 1920 ml.
C.P.U.E. 960 ml.
Rapport 50 %

Sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine :
D.L. 40 micg.
D.S.L. 80 micg. produit une
action très nette.
- Traitement cortisonique :

On donne 5 comprimés à 10 mg. d'hydrocortisone par jour pendant 10 jours du 18/11/1954 au 28/12/1954.
- Résultats du traitement : examen du 22/12/1954 :

Clinique : amélioration légère,
plus de crises nocturnes,
mais une légère dyspnée au réveil.
Très légère dyspnée d'effort (4 étages)

Ventilation pulmonaire : C.V. 1920 ml.
C.P.U.E. 950 ml.
Rapport 50 %

Sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine :
D.L. 200 micg.
D.S.L. 400 micg.
D.I.L. 20, 40, 80, 110 micg.

- Conclusions :

Asthme accentué survenu chez un homme à l'âge de 24 ans et ayant évolué en trois phases distinctes avec intervalles libres très prolongés.

Traitement cortisonique : 50 mg. par jour pendant 10 jours

L'amélioration clinique n'est que discrète

La ventilation pulmonaire est restée inchangée.

Par contre, on note une indiscutable et importante régression de la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine.

Observation N°13 :

- IAS. 46 ans sexe masculin.
- Début de l'asthme à 36 ans, (il y a 10 ans).
- Actuellement : dyspnée d'effort très importante,
dyspnée de décubitus légère,
5 à 6 crises quotidiennes,
toux modérée,
expectoration assez abondante.

- Examen du 12/3/1955 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 3160 ml.
C.P.U.E. 1600 ml.
Rapport 50,6 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 10 micg.

- Traitement cortisonique :

On donne 8 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par
jour pendant 6 jours.

- Examen du 19/3/1955 : résultats du traitement :

Clinique : très nette amélioration de la dyspnée d'effort
Disparition de la dyspnée de décubitus
Une à deux crises quotidiennes seulement.
La toux est toujours modérée,
l'expectoration a diminué.

Ventilation pulmonaire : C.V. 2500 ml.
C.P.U.E. 1480 ml.
Rapport 59,2 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 25 micg.

- Conclusions :

Asthme accentué ayant débuté à l'âge de 36 ans.
Très grande sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine.
Traitement cortisonique 80 mg. par jour pendant 6 jours
Très nette amélioration clinique.
Pas d'amélioration de la ventilation pulmonaire.
La sensibilité acétylcholinique pulmonaire a très lé-
gèrement diminué.

Observation N° 14 :

- BOU.

- Actuellement : dyspnée d'effort très importante
dyspnée de décubitus assez marquée
4 à 5 crises quotidiennes
toux importante,
expectoration abondante.

- Examen du 4/2/1955 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 1440 ml.
C.P.U.E. 940 ml.
Rapport 68 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 50 micg.

- Traitement cortisonique :

On donne 4 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par
jour pendant 8 jours.

- Examen du 13/2/1955 : résultats du traitement :

Clinique : très nette amélioration de la dyspnée
d'effort, et de décubitus.
régression des crises paroxystiques (1 à 2)
Diminution de la toux,
disparition complète de l'expectoration.

Ventilation pulmonaire : C.V. 1560 ml.
C.P.U.E. 980 ml.
Rapport 62,8 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 50 micg.

- Conclusions :

Asthme très accentué au point de vue clinique.
Ventilation pulmonaire très perturbée.
Grande sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine.
Traitement cortisonique : 40 mg. par jour pendant
8 jours.
Ventilation pulmonaire et sensibilité à l'acétyl-
choline inchangées, alors que l'état clinique
s'est très nettement amélioré.

Observation N° 15 :

- PIC.

- Asthme ayant débuté il y a 10 ans.

- Actuellement : dyspnée d'effort très accentuée
pas de dyspnée de décubitus
pas de crise paroxystique,
toux assez marquée,
expectoration modérée.

- Examen du 8/4/1955 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 1860 ml.
C.P.U.E. 580 ml.
Rapport 31,7 %

Sensibilité pulmonaire acétylcholinique :

D.L. 30 micg.

- Traitement cortisonique :

On donne 5 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par
jour pendant 5 jours.

- Examen du 14/4/1955 : résultats du traitement :

Clinique : la dyspnée d'effort persiste inchangée.
La toux a diminué,
l'expectoration reste modérée.

Ventilation pulmonaire : C.V. 1680 ml.
C.P.U.E. 640 ml.
Rapport 38 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :

D.L. 30 micg.

- Conclusions :

Asthme sévissant depuis dix ans.
Dyspnée d'effort très importante, mais pas de crise
paroxystique.
Ventilation pulmonaire très perturbée.
Grande sensibilité à l'acétylcholine.

Traitement cortisonique : 50 mg. par jour pendant 5 j.
Amélioration clinique très légère.
La ventilation et la sensibilité acétylcholinique
pulmonaires restent inchangées.

Observation N°16 :

- LOU. 25 ans.
- Début de l'asthme à 20 ans (il y a 5 ans).
- Actuellement : dyspnée d'effort modérée (2 étages)
dyspnée de décubitus légère,
3 à 5 crises quotidiennes,
toux et expectoration discrètes.
- Examen du 20/1/1955 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 2960 ml.
C.P.U.E. 2260 ml.
Rapport 78,7 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 40 micg.

- Traitement cortisonique :

On donne 8 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par
jour pendant 3 jours, puis 4 comprimés pendant 6 j.

- Examen du 29/1/1955 : résultats du traitement :

Clinique : disparition complète de la dyspnée d'ef-
fort et de décubitus.
Une seule crise quotidienne.
Disparition complète de la toux et de
l'expectoration.

Ventilation pulmonaire : C.V. 2480 ml.
C.P.U.E. 1720 ml.
Rapport 69,2 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 80 micg.

- Conclusions :

Asthme assez accentué ayant débuté à l'âge de 20 ans.
Ventilation pulmonaire assez peu perturbée.
Grande sensibilité à l'acétylcholine.

Traitement cortisonique : 480 mg. en 9 jours.
Très nette amélioration clinique.
Ventilation pulmonaire améliorée.
Sensibilité acétylcholinique pulmonaire a légèrement
diminué.

Observation N°17 :

- ROY. 37 ans, sexe féminin.
- Asthme ayant débuté à l'âge de 12 ans (il y a 25 ans).
- Actuellement : dyspnée d'effort assez marquée,
pas de dyspnée de décubitus,
2 à 3 crises quotidiennes,
ni toux ni expectoration.
- Examen du 10/2/1955 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 1600 ml.
C.P.U.E. 860 ml.
Rapport 53,7 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 30 micg.

- Traitement cortisonique :

On donne 5 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par
jour pendant 5 jours.

- Examen du 15/2/1955 : résultats du traitement :

Clinique : diminution de la dyspnée d'effort, et des
crises quotidiennes (une seulement)

Ventilation pulmonaire : C.V. 1940 ml.
C.P.U.E. 1100 ml.
Rapport 56,5 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 60 micg.

- Conclusions :

Asthme assez marqué, sévissant depuis l'âge de 12 ans
chez une femme de 37 ans.

Traitement cortisonique : 250 mg. en 5 jours.

Amélioration clinique nette.

Amélioration sensible de la ventilation pulmonaire.

Légère diminution de la sensibilité à l'acétylcholine,
qui reste cependant très importante.

Observation N°18 :

- PLA., 75 ans, sexe féminin.
- Asthme sévissant depuis l'âge de 25 ans (il y a 50 ans)
- Actuellement : dyspnée d'effort très importante,
dyspnée de décubitus modérée,
3 crises quotidiennes,
toux discrète,
expectoration assez abondante.
- Examen du 20/5/1955 :

Ventilation pulmonaire : C.V. 2140 ml.
C.P.U.E. 920 ml.
Rapport 42,9 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 100 micg.

- Traitement cortisonique :
On donne 5 comprimés d'hydrocortisone à 10 mg. par
jour pendant 10 jours.
- Examen du 30/5/1955 : résultats du traitement :

Clinique : nette diminution de la dyspnée d'effort,
disparition de la dyspnée de décubitus,
des crises paroxystiques
de la toux.
Diminution de l'expectoration.

Ventilation pulmonaire : C.V. 2300 ml.
C.P.U.E. 1240 ml.
Rapport 53,4 %

Sensibilité acétylcholinique pulmonaire :
D.L. 100 micg.

- Conclusions :

Asthme très ancien ayant débuté à l'âge de 25 ans
chez une femme de 75 ans.
Diminution de la ventilation pulmonaire (surtout
la C.P.U.E.).

Traitement cortisonique : 50 mg. par jour pendant
10 jours.
Nette amélioration clinique.
Amélioration sensible de la C.P.U.E.
La sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine reste
inchangée.

- T A B L E A U I -

N°	Nom	Âge et Sexe	Ancienneté de la maladie	Manifestations Cliniques				Ventilation pulmonaire			Sensibilité acétécholinique pulmonaire DL (mcg)	Traitement cortisonique (2)
				Dyspnée d'effort (1)	Présence de sibilus (1)	Nombre de paroxysmes nocturnes	Toux (1)	Expectoration (1)	V.V. (C.V.)	V.E.M.S. (C.P.U.E)	R %	
1	RIC	69 F	36	A ++	+	1	-	-	1240	700	56,5	50 x 5
				B +	+	1	-	-	1300	740	53	
2	KAL	60 M	36	A ++	+	2	-	-	3020	1700	56,2	80 x 3
				B +	+	1	-	-	3000	1100	70	
3	PUC	49 M	23	A ++	+	1	++	+++	2360	1440	61	50 x 5
				B +	+	0	+	+	2700	1760	65,2	
4	LEC	59 F	10	A ++	-	3	++	-	1680	1300	77,3	80 x 3
				B +	-	1	+	-	2260	1700	75,8	
5	DEL	74 F	13	A +++	+	3	++	+	940	310	32,9	60 x 4 puis 40 x 6
				B +	+	0	+	-	800	400	50	
6	H...	75 F	23	A ++	+	2 à 5	-	-	1160	640	55,1	50 x 5
				B +	-	1 à 2	-	-	1400	750	53,5	

N°	Nom	Age et sexe	Précédente note de la maladie	Dyspnée d'effort (1)	Dyspnée de déambulation (2)	Nombre de paroxysmes quotidiens	Toux (3)	Expectoration (4)	V.V. (C.V.)	V.E.M.S. (C.P.U.E)	R %	accélération pulmonaire D ₁₄ (mieg)	Traitement corticostéroïdique (2)
7	PIN.	65 F	25	A +++	+	5 à 10	+++	+++	940	420	44,6	10	80 x 3 puis 60 x 4
				B ++	-	3 à 6	+	+	880	380	43,6	10	
8	VEL	29 M	29	A ++	-	0	-	-	3640	2160	59,3	100	50 x 5
				B ++	-	-	-	-	3040	1630	53,6	100	
9	PRO.	57 M	4	A ++	++	2	+	++	2820	1300	46	50	50 x 5
				B +	+	0	-	-	2740	1320	48	50	
10	DEQ.	42 M	22	A ++	-	1	-	-	1520	1020	67	60	50 x 5
				B +	-	-	-	-	1700	1020	60	40	
11	BOU.	37 M	4	A ++	-	1 à 2	++	++	3460	2760	79,7	400	80 x 3 puis 50 x 5
				B +	-	0	+	+	3320	2640	79,5	400	
12	RIC.	57 M	33	A ++	-	1 à 2	-	-	1920	960	50	40	50 x 10
				B +	-	0	-	-	1920	950	49,5	200	

N°	Nom.	Age et sexe	Ancien- métier de la maladie	Manifestations cliniques				Ventilation pulmonaire			Sensibilité acétylcholinique pulmonaire DL (micg)	Traitement cortisonique (2)
				Dyspnée d'effort (1)	Dyspnée de décubitus (2)	Nombre de paroxysmes quotidiens	Toux (1)	Expec- tation (2)	V.V. (C.V.)	V.E.M.S. (C.P.U.E)	R %	
13	LAS.	46 M	10	A +++	+	5 à 6	+	++	3160	1600	50,6	80 x 6
				B +	-	1 à 2	+	+	2500	1480	59,2	
14	BOU.			A +++	+	4 à 5	++	+++	1440	940	68	40 x 8
				B +	+	1 à 2	+	-	1560	980	62,8	
15	PIC.		10	A +++	-	0	++	+	1860	580	31,7	50 x 5
				B +++	-	0	+	+	1680	640	38	
16	LOU.	25	5	A +	+	3 à 5	+	+	2960	2260	78,7	80 x 3 puis 40 x 6
				B -	-	1	-	-	2480	1720	69,2	
17	ROY.	37 F	25	A ++	-	2 à 3	-	-	1600	860	53,7	50 x 5
				B +	-	1	-	-	1940	1100	56,5	
18	PLA.	75 F	50	A +++	+	3	+	++	2140	920	42,9	50 x 10
				B +	-	0	-	+	2300	1240	53,4	

T A B L E A U II -

- 59 -

N°	Nom.	Dose éliminaire d'acétylcholine : (en δ)			Remarques.
		Avant action pharmacodynamique	Après action cortisonique (1)	Après action adrénergique (2)	
1	Lou.	40	80	1.600	(1) Hydrocortisone 50 mg/jour, pendant 5 jours. (2) Dioxycéphadrine 1 mg. par voie sous-cutanée.
2	PIC.	30	30	3.200	(1) Hydrocortisone 50 mg/jour, pendant 5 jours. (2) Dioxycéphadrine 14.000 mg. par voie aérienne (aérosol)
3	Rox.	30	60	3.200	(1) Hydrocortisone 50 mg/jour, pendant 5 jours. (2) Dioxycéphadrine 5.800 mg. par voie aérienne (aérosol)

LEGENDE DU TABLEAU I

(I) Légère : + , Moyenne : ++ , forte : +++ , nulle : -

(2) Le premier chiffre indique en milligrammes la dose quotidienne d'hydrocortisone, le second le nombre de jours du traitement.

(A) avant traitement cortisonique.

(B) après " " "

V.V. (C.V.) : volume ventilatoire maximum (capacité vitale).

V.E.M.S. (C.P.U.E.) : volume expiratoire maximum seconde
(capacité pulmonaire utilisable à l'effort).

R. Rapport : $\frac{V.E.M.S. \times 100}{C.V.}$

C.V.

D.L. dose liminaire d'acétylcholine, en microgrammes.

RESULTATS - DEDUCTIONS

Les résultats des 18 cas sur lesquels notre étude a porté, sont consignés dans le tableau I.

Ces résultats montrent clairement que l'amélioration clinique souvent importante produite par la thérapeutique cortisonique ne s'accompagne pas d'une diminution de la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine.

Dans 12 cas sur 18 (N°1,2,3,4,6,7,8,9, 11,14,15,18) la dose liminaire d'acétylcholine est exactement la même avant et après le traitement cortisonique .

Dans 5 cas (N°5,12,13,16,17) elle s'est très légèrement accrue.

Dans 1 cas (N°10) elle a légèrement diminué.

Les manifestations cliniques de l'asthme résultent de la conjonction de deux facteurs ;

- d'une part une mise en liberté de médiateurs chimiques (tels l'histamine et l'acétylcholine) à actions broncho-constrictives-vasodilatrices ;
- d'autre part une sensibilité pulmonaire accrue , sélective vis à vis de ces actions broncho-constrictives-vasodilatrices.

L'hypersensibilité pulmonaire est, on vient de le voir, un fait bien établi . Quant à l'intervention de médiateurs chimiques, elle n'est évidemment pas douteuse, puisque les effecteurs pulmonaires, (muscles lisses, glandes) dont la stimulation est responsable des manifestations cliniques de l'asthme ne sont excitables que par l'intermédiaire de médiateurs chimiques spécifiques.

Il résulte des faits exposés dans le tableau I que la cortisone , ne diminuant pas l'hypersensibilité pulmonaire, doit intervenir en inhibant l'élaboration des médiateurs chimiques asthmogènes.

Cette déduction s'accorde, on le voit, avec les données ci-dessus exposées concernant nos actuelles connaissances du mécanisme de l'action anti-allergique

de la cortisone, lesquelles attribuent à cette hormone une action inhibitrice sur la mise en liberté des médiateurs chimiques à activité bronchoconstrictrice et vaso-dilatatrice.

Une confirmation de ce mécanisme d'action de la cortisone est apportée par les faits suivants. Tandis que la cortisone ne s'oppose pas à l'action ventilatoire dyspnéisante d'un aérosol d'acétylcholine (ou d'histamine), par contre, elle empêche, ou atténue sensiblement, l'action ventilatoire dyspnéisante d'un aérosol d'allergène auquel le sujet est spécifiquement sensibilisé ; ainsi les doses d'allergènes qui, sans protection cortisonique, produiraient une réaction dyspnéique extrêmement vive, peuvent être tolérées (HERXHEIMER).

Dans le cas de l'acétylcholine, il y a agression pulmonaire directe par l'amine cholinergique ; dans le cas des allergènes, il y a vraisemblablement agression pulmonaire indirecte, par l'intermédiaire d'un médiateur chimique dont la production est déclenchée par l'inhalation allergénique, mais inhibée par la cortisone. Il est d'ailleurs intéressant de souligner que les effets ventilatoires dyspnéisants d'une inhalation d'acétylcholine et d'une inhalation d'allergènes, bien qu'identiques en ce qui concerne les tracés spiromographiques qu'ils fournissent et les sensations subjectives qu'ils engendrent, diffèrent par leurs modalités d'apparition et d'évolution.

L'effet ventilatoire acétylcholinique est immédiat. L'effet ventilatoire allergique est plus tardif ; il peut n'apparaître (50% des cas environ, selon Herxheimer) qu'après plusieurs heures. Il semble bien que cet intervalle, entre l'administration de l'allergène et l'apparition de l'effet ventilatoire résulte du temps que nécessite la réaction antigène-anticorps pour engendrer le médiateur chimique bronchoconstricteur-vasodilatateur.

C O N C L U S I O N S

L'hypersensibilité du poumon a divers agents pharmacodynamiques (cholinergiques, histamine) constitue une perturbation fonctionnelle fondamentale de l'asthme.

La cortisone, produisant une amélioration fréquente et souvent très franche de l'état de l'asthme, il était nécessaire de préciser si cette action hormonale a pour effet de diminuer l'hypersensibilité cholinergique pulmonaire.

Dans la première partie de ce travail nous avons précisé l'état actuel de nos connaissances sur l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire :

- méthodes de mesures.
- caractères.
- causes.

Dans la deuxième partie de notre étude, nous avons résumé l'état actuel de nos connaissances sur les caractères et le mécanisme de l'action anti-asthmatisque de la cortisone.

Pour étudier l'action de la cortisone sur la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine, nous avons mesuré cette dernière avant et après un court traitement cortisonique.

Les résultats des 18 cas sur lesquels notre étude a porté montrent clairement que l'amélioration clinique souvent importante produite par la cortisone ne s'accompagne pas d'une diminution de la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine.

On peut postuler que les manifestations cliniques de l'asthme résultent de la conjonction de deux facteurs: d'une part une mise en liberté de médiateurs chimiques (tels l'histamine et l'acétylcholine), d'autre part une sensibilité pulmonaire accrue à ces médiateurs.

Or il résulte de notre étude que la cortisone ne diminuant pas l'hypersensibilité pulmonaire, doit intervenir en inhibant l'élaboration des médiateurs chimiques asthmogènes.

Cette conclusion est en accord avec les concepts actuels concernant le mécanisme de l'action anti-allergique de la cortisone.

Il n'est pas sans intérêt d'opposer l'action anti-asthmatisque de la cortisone à celle de l'adrénaline (ou des adrénergiques)...

Tandis que la cortisone ne modifie pas la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine, l'adrénaline la diminue ; cette action est d'une extrême intensité. Sous l'influence d'une administration adrénergique, la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine peut redevenir normale.

Ainsi la cortisone et l'adrénaline qui constituent les médications les plus efficaces pour amender les symptômes de l'asthme font intervenir des mécanismes bien distincts, aux points d'action nettement différenciés. Ces mécanismes sont remarquablement complémentaires : tandis que l'adrénaline diminue l'excitabilité pulmonaire, la cortisone ne modifie pas cette sensibilité anormale, mais semble inhiber la formation des agents d'excitation pulmonaire.

On peut se demander s'il est fortuit que ces substances soient toutes deux des hormones, toutes deux d'origine surrénaliennes, et subordonnées au fonctionnement diencéphalo-hypophysaire ?

Vu, le Président de thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris

Professeur L. BINET .

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

TABLE DES MATIERES

- Introduction	2
- 1ère partie : Exposé de nos connaissances sur l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire chez l'asthmatique	3
. Ch. I : Caractères de l'action ventilatoire de l'acétylcholine	4
. Ch. II : Les bases pharmacodynamiques de l'action ventilatoire de l'acétylcholine	5
. Ch. III : Les méthodes de mesure de la sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine	8
. Ch. IV : Les caractères de l'hypersensibilité acétylcholinique pulmonaire	11
. Ch. V : Les causes de l'hypersensibilité acé- tylcholinique pulmonaire	16
. Ch. VI : Mécanisme de l'hypersensibilité acé- tylcholinique pulmonaire	17
- 2ème partie	22
. Action de la cortisone dans l'asthme : carac- tères, mécanisme	23
. Etude de l'action de la cortisone sur l'hyper- sensibilité pulmonaire à l'acétylcholine	26
. Observations	27
. Résultats et déduction	61

